

Leeftijdsgeassocieerde cognitieve achteruitgang

Citation for published version (APA):

Riedel, W. J., & Jolles, J. (1997). Leeftijdsgeassocieerde cognitieve achteruitgang. *Pharmaceutisch Weekblad*, 132(31), 1098-1107.

Document status and date:

Published: 01/01/1997

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

De (on)mogelijkheden van farmacologische behandeling

Leeftijdsgeassocieerde cognitieve achteruitgang

De afgelopen jaren zijn heel wat onderzoeksresultaten gepubliceerd over het effect van stoffen die beogen de cognitieve functies van oudere (niet-demente) mensen te verbeteren.



Wim J. Riedel



Jellemer Jolles



Leef-tijdsgeassocieerde cognitieve achteruitgang of cognitieve veroudering wordt gekarakteriseerd door kwalitatieve en kwantitatieve achteruitgang van cognitieve functies als waarneming, geheugen, aandacht en psychomotoriek. Oudere mensen rapporteren vaker moeite te hebben met het onthouden van nieuwe informatie zoals namen en telefoonnummers. Ook hebben ze meer moeite met het waarnemen, beslissen en handelen in complexe situaties en onder tijdsdruk, bijvoorbeeld in druk verkeer bij hoge snelheid van rijstrook wisselen. Er bestaat echter een aanzienlijke variabiliteit in het tempo van cognitieve veroudering. Er is geen scherpe grens tussen normale cognitieve veroudering en pathologische cognitieve veroudering zoals met name

de ziekte van Alzheimer, die gepaard gaat met pathologische stoornissen van geheugen en andere cognitieve functies. Deze ziekte heeft grote maatschappelijke consequenties, zowel in financiële zin als met betrekking tot de last die zij met zich meebrengt voor familieleden en/of verzorgers van de patiënten. De vergrijzing van de bevolking heeft bovendien een toename tot gevolg van het aantal mensen dat onderhevig is aan cognitieve veroudering. Er bestaat dus impliciet een grote vraag naar stoffen die het cognitieve verouderingsproces tegengaan of stoppen [1].

De kern van dit artikel bestaat uit een overzicht van onderzoeksresultaten die in de afgelopen jaren gepubliceerd zijn over het effect van stoffen die beogen

Riedel WJ, Jolles J. Leeftijdsgesassocieerde cognitieve achteruitgang. De (on)mogelijkheden van farmacologische behandeling. *Pharm Weekbl* 1997;132(31):1098-107.

Trefwoorden

Cognitieve stoornissen
Farmacotherapie
Veroudering

Samenvatting

De ontwikkeling van effectieve stoffen tegen cognitieve veroudering wordt bemoeilijkt door verscheidene problemen. Het is onduidelijk of er een kwalitatief onderscheid te maken is tussen enerzijds normale cognitieve veroudering en anderzijds in onderzoek en kliniek gehanteerde definities zoals leeftijdsgesassocieerde geheugenachteruitgang (age-associated memory impairment) en leeftijdsgesassocieerde cognitieve achteruitgang (age-related cognitive decline). Bovendien is er een zeer grote diversiteit in de in onderzoek en kliniek gehanteerde cognitieve tests, en waarschijnlijk zijn deze ook van zeer uiteenlopende gevoeligheid. In de afgelopen vijf jaar zijn veel resultaten van placebo-gecontroleerd onderzoek gerapporteerd waarbij verbetering van cognitieve functies als gevolg van medicamenteuze behandeling bij (oudere) mensen werd waargenomen. De effecten waren echter over het algemeen gering. De cognitieve verbeterende eigenschappen van veelgebruikte stoffen als cafeïne, nicotine en vitamines hebben misschien al een effect op het voorkomen van leeftijdsgesassocieerde cognitieve achteruitgang. Concluderend kan echter worden gesteld dat er tot nu toe geen stof bestaat die voldoet aan de eisen van betrouwbare, herhaalbare en voldoende grote effectiviteit tegen leeftijdsgesassocieerde cognitieve achteruitgang.

Aanvaard januari 1997.

Age-related cognitive decline. Possibilities and impossibilities of pharmacological treatment.

Keywords

Aging
Cognition disorders
Drug therapy

Abstract

The development of effective cognition enhancers in aging human subjects is hampered by several problems. It is unclear whether there is a qualitative difference between normal aging, age-associated memory impairment and age-related cognitive decline. Many different paradigms of cognitive testing, most probably of varying sensitivity, are utilized. In the last five years there have been many demonstrations of significant placebo-controlled drug-induced enhancement of cognitive functions in non-demented (elderly) human subjects. The magnitude of the effects in these studies is generally small, however. The cognition-enhancing properties of substances that are widely used such as caffeine, nicotine and vitamins may already be active against age-related cognitive decline. At present, there is no cognition-enhancing substance that has reliably and repeatedly been demonstrated to be effective for the treatment of age-related cognitive decline.

Correspondentie kan worden gericht aan dr. W.J. Riedel, Maastricht Brain & Behaviour Institute, Vakgroep Psychiatrie & Neuropsychologie, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

de cognitieve functies van oudere (niet-demente) mensen te verbeteren. Daarbij is allereerst de vraag gesteld: verbeteren deze stoffen inderdaad cognitieve functies? Vervolgens kan deze vraag per werkingsmechanisme gesteld worden: zijn er categorieën stoffen, in termen van bijvoorbeeld de neurotransmitters waar ze op werken, die beter werken

dan andere categorieën? Complicerende factoren bij de beoordeling van deze vragen vormen de heterogeniteit van de onderzochte proefpersonen, de duur van de behandeling, de experimentele manipulaties en tenslotte de gebruikte afhankelijke variabelen of tests.

Onderzoekspopulatie

De populatie waar het in dit verhaal om gaat, wordt gevormd door niet-demente mensen die lijden aan cognitieve achteruitgang door veroudering. Naast niet nader omschreven 'normale' cognitieve veroudering zijn twee diagnostische categorieën van belang: 'age-associated memory impairment' (AAMI) [2] en 'age-related cognitive decline' (cognitieve veroudering; ARCD) volgens DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4e ed.). In tabel 1 zijn de AAMI-criteria weergegeven.

Het conceptuele probleem van cognitieve veroudering is dat slechts de actuele cognitieve prestatie objectief kan worden gemeten en niet de mate van achteruitgang. Niet iedereen ervaart het als normaal dat kwaliteit en snelheid van cognitieve functies afnemen met toenemende leeftijd. Om een klacht over het geheugen te objectiveren als 'leeftijdsgesassocieerd' zou men de geheugenprestatie op oudere leeftijd moeten kunnen vergelijken met die van dezelfde persoon op jonge leeftijd. Daar dit vooralsnog niet mogelijk is, rest slechts anamnestic verkregen informatie over functioneren op jongere leeftijd en de vergelijking van gegevens over individuele geheugenprestatie met normen. Bij de formulering van de AAMI-criteria is dit probleem 'opgelost' door het invullen van een vragenlijst over geheugenklachten en door de geheugenprestatie te vergelijken met de normen van jonge volwassenen.

Cognitieve veroudering volgens DSM-IV is niet geoperationaliseerd met behulp van expliciete criteria, maar sluit in de beschrijving aan bij de AAMI-criteria. Cognitieve veroudering volgens DSM-IV heeft echter niet louter betrekking op geheugenstoornissen, maar ook op stoornissen van taalfunctie, ruimtelijke oriëntatie, planning, aandacht en concentratie, die er bijvoorbeeld toe leiden dat men minder goed in staat is woorden of zinnen te formuleren, complexe problemen op te lossen of veilig aan het verkeer deel te nemen. Sinds de beschrijving van de AAMI-criteria is deze doelgroep het vaakst onderzocht in klinisch onderzoek naar cognitieve verbeterende stoffen. We zullen in dit artikel daarom alleen spreken over AAMI en cognitieve veroudering. Met de laatste term bedoelen we 'age-related cognitive decline' uit DSM-IV.

De gedachte achter studies van cognitieve verbeterende stoffen bij oudere vrijwilligers verschilt niet zo heel veel van die achter klinisch geneesmiddelenonderzoek bij AAMI. Normale (niet-klagende) ouderen hebben immers ook te kampen met achteruitgang van cognitieve functies en zouden ook wel eens een verbetering van cognitieve functies kunnen vertonen na gebruik van bepaalde psychoactieve stoffen.



De auteurs [1]

Dr. Wim Riedel studeerde experimentele psychologie in Groningen en promoveerde in 1995 op een proefschrift over cognitie, veroudering en psychofarmaca. Sinds 1986 is hij werkzaam bij de Universiteit Maastricht, eerst bij het Instituut voor Humane Psychofarmacologie en sinds 1992 bij de vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, waar hij thans universitair docent is.



De auteurs [2]

Prof. dr. Jelle Jolles studeerde in Utrecht af in de biochemie (1975) en in de psychologie (1977). Hij promoveerde in 1980 op een proefschrift over neuropeptiden, hersenprocessen en gedrag. Hij is sinds 1985 hoogleraar in de Neuropsychologie en de Psychobiologie aan de Universiteit Maastricht, en is directeur van het onderzoeksinstituut Hersenen & Gedrag.

Tabel 1

CRITERIA VOOR LEEFTIJDGEASSOCIEERDE GEHEUGENACHTERUITGANG [2]

1 Inclusiecriteria

- Mannen en vrouwen van 50 jaar en ouder.
- Klachten over het geheugen, in het dagelijks leven tot uiting komend in het zich moeilijk kunnen herinneren van namen na kennismaking, het niet kunnen terugvinden van voorwerpen, moeilijk boodschappen of opdrachten kunnen onthouden, moeilijk telefoonnummers, postcodes en pincodes kunnen onthouden en moeilijk eenvoudige informatie kunnen onthouden na afgeleid te zijn. Klachten moeten geleidelijk zijn begonnen zonder duidelijke sprongsgewijze achteruitgang. Score van 25 of hoger op de geheugenklachtenlijst MAC-Q [3].
- Geheugentestprestatie van ten minste 1 standaarddeviatie beneden de normscore voor jonge volwassenen op een genormeerde geheugentest voor langetermijngeheugen (secundair geheugen). Score van 10 of lager op de uitgestelde herinnering van de vijftienwoordentest.
- Adequate intelligentie. Score van minstens 9 (ruwe score minstens 32) op de Wechsler Adult Intelligence Scale.
- Afwezigheid van klinische dementie. MMSE-score van 27 of hoger.

2 Exclusiecriteria

- Aanwijzingen voor delirium, verwardheid of andere bewustzijnsstoornissen.
- Neurologische stoornissen die cognitieve achteruitgang zouden kunnen verklaren, als vastgesteld na klinisch neurologisch onderzoek en (indien geïndiceerd) neuroradiologisch onderzoek. Deze betreffen bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, hersenbloeding, hersenlaesies en hersentumoren en 'normal pressure' hydrocephalus.
- Aanwijzingen van (vroegere) infectie of ontsteking in de hersenen met inbegrip van etiologieën van virale, schimmel- en syfilisinfecties.
- Aanwijzingen voor vasculaire cerebrale pathologie. Score van 4 of hoger op Hachinski's Ischemie Schaal.
- Geschiedenis van herhaald licht hersenletsel (zoals bij boksen), of eenmalig hersenletsel resulterend in bewusteloosheid van 1 uur of meer.
- Psychiatrische pathologie volgens DSM-IV.
- Huidige of vroegere diagnose van alcoholisme of drugsverslaving.
- Klinische of subklinische depressie. Score van 13 of hoger op de Hamilton Depressie Schaal.
- Elke somatische aandoening die zou kunnen leiden tot cognitieve achteruitgang. Dit betreft renale, respiratoire, cardiovasculaire, endocriene, metabole, hematologische en hepatische stoornissen, inclusief diabetes mellitus, tenzij deze stabiel en onder controle is. Vaststelling door anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, klinisch-chemisch en hematologisch bloedonderzoek.
- Gebruik van psychofarmaca of andere stoffen die de cognitieve functies kunnen beïnvloeden gedurende de maand voorafgaand aan cognitieve testen.

Afhankelijke variabelen

Observeerbaar gedrag als functie van fysische stimuli, verbonden door een zwarte doos – dat was ongeveer het concept van de psychologie van het behaviorisme. Tegenwoordig is psychologie de wetenschap van de cognitie, de inhoud van de zwarte

*Cognitie is het label voor alle processen
die ten grondslag liggen aan aangeleerd
gedrag in levende organismen*

doos tussen stimulus en respons. Cognitie is het label voor alle processen die ten grondslag liggen aan aangeleerd gedrag in levende organismen. Het centrale thema van de cognitieve psychologie is de interne representatie van de buitenwereld [4]. De interne representatie is gebaseerd op kennis en ervaring en genereert voor elke waarneming een verwachting

waarmee deze vergeleken kan worden. Gedrag, ofwel waarneming, oordeel, keuze, beslissing en respons, is afhankelijk van instructie, kennis en ervaring. Elke interne representatie veronderstelt derhalve geheugen. Hoewel we mogen aannemen dat geheugen een hersenfunctie is, berust geheugen zeker niet op processen die gekoppeld zijn aan één lokaliseerbaar orgaan of hersenkern. De vitale geheugenfuncties zoals opslag, consolidatie en terugzoeken kunnen echter psychologisch en fysiologisch worden gemeten, respectievelijk door middel van geheugenprestatietests en opgewekte EEG-potentialen. Wanneer er sprake is van ernstige tot zeer ernstige vergeetachtigheid is het nuttig gebruik te maken van zogenoemde klinische beoordelingsschalen waarmee aspecten van het cognitief functioneren in het dagelijks leven kunnen worden vastgelegd.

Onderzoeksresultaten

De resultaten van klinische onderzoeken met cognitieverbeterende stoffen bij niet-demente mensen

kunnen worden getypeerd aan de hand van diverse variabelen, zoals onderzoekspopulatie, de onderzochte stof, dosering, en duur van de behandeling. We hebben hier gekozen voor een samenvatting in tabel 2. Alle onderzoeken zijn dubbelblind en gecontroleerd. Een uitspraak over de kwaliteit van deze onderzoeken is vastgelegd in een waarderingscijfer op een schaal van 0 tot 100, volgens de methode beschreven door Kleijnen en Knipschild [5]. Hierbij dient, wellicht ten overvloede, opgemerkt dat lage waarderingscijfers

*Het evenwichtssysteem is eveneens
onderhevig aan leeftijdsgeassocieerde achteruitgang*

meestal voor een groot deel te danken zijn aan de summiere beschrijving die voorhanden was.

Hieronder worden grondslagen en werkingsmechanismen van de diverse typen cognitieve verbeterende stoffen beschreven. Bij de beschouwing van werkingsmechanismen is vooral gekeken naar relaties tussen eigenschappen van de stof en effect op cognitieve functies. Effecten van de besproken stoffen op stemming, in casu hun mogelijke stemmingsverbeterende werking, zijn buiten beschouwing gelaten. Het is bekend dat antidepressiva cognitieve functies kunnen verbeteren bij depressieve patiënten. Aangezien echter depressiviteit en sombere stemming bij alle geïnventariseerde onderzoeken tot expliciete exclusiecriteria behoren, is ervoor gekozen niet in te gaan op de effecten van de besproken stoffen op stemming.

NOÖTROPICA

Er zijn vier kandidaat-werkingsmechanismen van piracetam en aanverwante stoffen:

- effecten op het energiemetabolisme, zoals verhoogde adenylcyclaseactiviteit en verhoogde glucoseopname in hypoxische en anticholinerge condities;
- effecten op cholinerge mechanismen, zoals verhoogde cholineopname en verhoogde dichtheid van corticale muscarinereceptoren;
- effecten op excitatoire aminozuurreceptor-gemedieerde processen, zoals verhoogde hippocampale glutamaatafgifte en potentiëring van de door alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur (AMPA) (een subtype glutamaatreceptor) geïnduceerde calciuminflux door middel van AMPA-receptorstimulatie;
- afhankelijkheid van steroïdhormoonactiviteit, vanwege de geconstateerde afwezigheid van noötropische effecten bij proefdieren met laesies in de bijniere [24].

Een ander mogelijk werkingsmechanisme is het volgende. Het evenwichtssysteem is eveneens onderhevig aan leeftijdsgeassocieerde achteruitgang. Ouderen gaan de verminderde werking van de

evenwichtszin tegen door middel van visuele informatieverwerking. Wanneer stoffen langs 'centrale weg' het evenwicht verbeteren, is het mogelijk dat daardoor meer capaciteit voor cognitieve informatieverwerking vrijkomt [25]. In Nederland is piracetam geregistreerd met als indicatie 'centrale duizeligheid'.

ERGOTALKALOÏDEN

Ergotalkaloïden hebben pre- en postsynaptische antagonistische effecten op α_2 - en α_1 -receptoren, en zowel agonistische als antagonistische effecten op dopamine- D_1 - en D_2 -receptoren en op serotonerge (5-HT₁ en 5-HT₂) receptoren [26]. De cognitieve verbeterende effecten van ergotalkaloïden zouden gebaseerd zijn op een verbeterde hersendoorbloeding. Een meta-analyse van gecontroleerde studies naar cognitieve veroudering liet zien dat co-dergocrine-mesylaat in sommige studies tot een kleine statistisch significante verbetering leidde van symptomen van cognitieve dysfunctie. Toch werd geconcludeerd dat het effect van ergotalkaloïden zoals co-dergocrine-mesylaat bij de behandeling van cognitieve veroudering onduidelijk is ondanks jarenlang gebruik [26].

NEUROPEPTIDEN

Interesse in de rol van neuropeptiden als mogelijke cognitieve verbeterende stof ontstond in de jaren zeventig met het pionierswerk van De Wied en medewerkers [27]. Na het zeer uitgebreide proefdieronderzoek waarin neuropeptiden die verwant zijn aan de hypofysehormonen corticotropine (ACTH), melanotropine (MSH) en vasopressine (ADH), effecten bleken te hebben op de prestatie van proefdieren in geheugentaken, is onderzoek met dezelfde stoffen bij de mens uitgevoerd, maar met wisselend resultaat. Er is een effect van vasopressine aangetoond na subchronische toediening in gecontroleerde studies die zijn uitgevoerd bij patiënten met geheugenstoornissen van variërende etiologie [28]. Hetzelfde geldt voor studies met een corticotropine-analogon [29]. De effecten, wanneer aangetoond, zijn echter mild en bovendien is er grote variabiliteit tussen de studies. Bij niet-zieke personen zijn tot dusver geen grote onderzoeken uitgevoerd waarin het effect van neuropeptiden in subchronische of chronische toediening is geëvalueerd.

CHOLINERGE STOFFEN

De cholinerge hypothese van geheugenverlies houdt in dat cognitieve veroudering tegengegaan kan worden door stimulering van de neurotransmissie van acetylcholine [30]. Er zijn agonisten van muscarine- en nicotinereceptoren die deze twee subtypen van acetylcholine-neurotransmissie stimuleren. De bekendste nicotineagonist is nicotine zelf, waarvan cognitieve verbeterende effecten zijn aangetoond [31]. Cholinesteraseremmers verhogen de acetylcholine-neurotransmissie door het remmen van de activiteit van de enzymen die acetylcholine afbreken. Cholinesteraseremmers staan thans in de belangstelling vanwege ➔



De drijfveer

De motivatie van de auteurs voor dit onderwerp is enerzijds gedreven vanuit de klinische neuropsychologische problematiek van cognitieve functiestoornissen, zoals bij cognitieve veroudering en dementie. Anderzijds zijn zij als biologisch georiënteerde psychologen geïnteresseerd in de vraag welke (met farmaca manipuleerbare) processen in het centraal zenuwstelsel van invloed zijn op cognitieve functies als aandacht en geheugen.

Tabel 2

ONDERZOEKEN NAAR COGNITIEVERBETERENDE STOFFEN GEPUBLICEERD SINDS 1990

Categorie	Soortnaam	Stofnaam	Dosering/route	Duur	Ppn □	Conditie
Noötropica	pyrrolidinonen	piracetam	2,4-4,8 g/d oraal	12 weken	pat	AAMI
		piracetam	3,6 g/d oraal	22 weken	pat	AAMI
		pramiracetam	2×600 mg/d oraal	12 weken	pat	AAMI
Cholinerge stoffen	cholinesteraseremmers	huperzine A	200-400 µg/d oraal	4 weken	pat	AAMI
	cholinomimetica	linopirdine	2×20 mg/d oraal	10 dagen	vrw	gezond
	acetylcholineprecursors	citicoline	1000-2000 mg/d	3 maanden	vrw	gezond
		citicoline	1000-2000 mg/d	2 maanden	vrw	gezond
Monoaminerge stoffen	α ₂ -agonisten	guanfacine	0,5 mg/d oraal	4 weken	pat	AAMI
		guanfacine	0,1-0,4 mg/d oraal	4 weken	pat	AAMI
		almitrine+raubasine	60+20 mg/d oraal	6 maanden	pat	AAMI
	norepinefrineagonisten	S12024-2	2×10-500 mg/d oraal	7 dagen	vrw	gezond
	5-HT _{1A} -agonisten	flesinoxan	2×1,0 mg/d oraal	17 dagen	vrw	gezond
	5-HT ₃ -antagonisten	ondansetron	2×0,01, 0,25, 1 mg/d oraal	12 weken	pat	AAMI
Aminozuren	NMDA-antagonisten	D-cycloserine	1, 5, 2×15 mg/d oraal	12 weken	pat	AAMI
Vitaminen	B6	pyridoxine	20 mg/d oraal	3 maanden	vrw	gezond
Kruidenextracten	flavonoiden	Ginkgo biloba	3×40 mg/d oraal	8 weken	pat	AAMI
Diversen	fosfolipiden	fosfatidylserine	3×100 mg/d oraal	12 weken	pat	AAMI
	antianoxische stoffen	sabeluzol	2×10 mg/d oraal	2 maanden	pat	AAMI
	ACE-remmers	captopril	2×50 mg/d oraal	6 maanden	pat	AAMI
	NSAID's	indometacine	3×25 mg/d oraal	7 dagen	vrw	gezond

de registratie, in sommige landen, van tacrine (tetrahydroaminoacridine, THA) als eerste 'anti-Alzheimermiddel' [32]. Op dit moment worden er meer cholinerge stoffen ontwikkeld, met name cholinesteraseremmers en muscarineagonisten. Het 'succes' van de cholinesteraseremmers bij de behandeling van symptomen van de ziekte van Alzheimer, is minder groot bij cognitieve veroudering, waar de hoge incidentie van levertoxiciteit een ernstiger bezwaar is. Dit zou kunnen veranderen als nieuwe cholinesteraseremmers een gunstiger bijwerkingen-profiel zouden vertonen [32].

Verder zijn er acetylcholineprecursors zoals choline en lecithine, maar het probleem van deze stoffen is dat ze over het algemeen moeilijk de bloed/hersenbarrière passeren.

MONOAMINEN

Verminderde catecholaminefunctie is een aspect van veroudering. Norepinefrine speelt een belangrijke rol in cognitieve functies die worden gemedieerd in de frontale cortex, met name de aandachtsfunctie die distractie door irrelevante stimuli voorkomt [33]. Er zijn aanwijzingen dat serotonine (5HT) een inhibitorische invloed heeft op leren en geheugen en dat deze toeneemt met de leeftijd [34]. 5HT_{1A}-agonisten en 5HT₃-antagonisten zijn specifiek gepropageerd als cognitieverbeterende stoffen vanwege hun indirecte stimulatie van het cholinerge systeem [35].

Enzymremmers van mono-amine-oxidase (MAO) en catechol-O-methyltransferase (COMT) zijn ook genoemd vanwege hun beschermende eigenschappen tegen neurodegeneratie [36].

GABA-ANTAGONISTEN

Benzodiazepinen zijn agonisten van het GABA-benzodiazepine-receptorcomplex. Flumazenil is een antagonist en kan de sederende, maar niet de amnestische werking van een benzodiazepine onmiddellijk en volledig opheffen [37]. Flumazenil is voorgesteld als waakmiddel dat derhalve cognitieve functies zou verbeteren, ook zonder voorafgaande toediening van benzodiazepinen, omdat slaperigheid geassocieerd zou zijn met een endogene benzodiazepineligand [38]. Flumazenil blijkt echter nagenoeg onwerkzaam zonder voorafgaande toediening van een benzodiazepine. β-carbolinen zijn inverse agonisten, antagonist, of partiële inverse agonisten of antagonist van γ-aminoboterzuur (GABA). β-carbolinen disinhiberen wellicht cholinerge neuronen [39].

AMINOZUREN

Leeftijdsgesassocieerde vermindering in dichtheid van N-methyl-D-aspartaat-receptoren (NMDA-receptoren) in corticale gebieden en in de hippocampus en de rol van NMDA bij leren (langetermijnpotentiatie) suggereren een belangrijke rol van dit systeem bij

n	Opzet Δ	Leeftijd	Meting \circ	Resultaat \oplus	Kwaliteit \star	Referentie
135	pg-db-pc	>55	cogn	+	67	[6]
84	co-db-pc	65-80	klin+cogn	+	58	[7]
60	pg-db-pc	60-84	klin+cogn	+	65	[8]
101	pg-db-ac	50-89	klin	+	42	[9]
30	pg-db-pc	60-80	EEG	+	30	[10]
95	pg-db-pc	50-85	cogn	0	77	[11]
32	co-db-pc	50-85	cogn	+	67	[11]
40	pg-db-pc	50-79	klin+cogn	0	38	[12]
160	pg-db-pc	>50	klin+cogn	0	48	[12]
204	pg-db-pc	70-85	klin+cogn	0	82	[13]
45	pg-db-pc	>60	cogn	+	32	[14]
52	pg-db-pc	21-84	cogn	+	57	[15]
198	pg-db-pc	50-80	klin+cogn	+	42	[16]
330	pg-db-pc	>50	klin+cogn	0	70	[17]
76	pg-db-pc	70-79	cogn	+	72	[18]
48	pg-db-pc	51-79	EEG	+	37	[19]
149	pg-db-pc	50-75	klin+cogn	+	83	[20]
53	pg-db-pc	67	klin+cogn	0	58	[21]
399	pg-db-pc	>50	cogn	0	55	[22]
20	co-db-pc	59-73	cogn	+	70	[23]

- \square Ppn = proefpersonen, pat = patiënten, vrw = vrijwilligers
- Δ co = cross-over, pg = parallelle groepen, db = dubbelblind, pc = placebo-gecontroleerd, ac = actieve controle
- \circ cogn = geheugen- of andere cognitieve test, klin = klinische beoordelingsschaal, EEG = EEG-maat van vigilantie of informatieverwerking.
- \oplus 0 = geen verschil tussen onderzochte stof en controle; + = significante verbetering op een of meer primaire uitkomstmaten.
- \star Kwaliteitsscore is verkregen na waardering van de categorieën beschrijving steekproef {maximaal 10 punten}, aantal proefpersonen/patiënten {30}, randomisatiemethode {20}, beschrijving van de behandeling {5}, blinding {20}, beschrijving en keuze van uitkomstmaat {10}, presentatie van resultaten {5} [5].



cognitieve veroudering. Verschillende strategieën zijn ontwikkeld om de cognitie te verbeteren door stimulatie van de NMDA-receptoren. De glutamaat-NMDA-receptor wordt gemoduleerd door glycine. Stimulatie door glutamaat resulteert in langetermijnpotentiatie van toekomstige neurale stimuli. De meestbelovende benaderingen zijn de indirecte stimulatie van glutamaatneurotransmissie door agonisten op de glycine-gevoelige NMDA-receptor en de preventie van de leeftijdsgeassocieerde afname van NMDA-receptordichtheid door toediening van noötropica [40].

METHYLYXANTHINEN

Reeds in 1901 werden de effecten van coffeïne op cognitieve functies bij mensen bestudeerd. Coffeïne-toediening leidde tot verbeterd begrip, snellere en accuratere informatieverwerking, vooral bij vermoeidheid. Verbeterde prestatie op cognitieve taken is sindsdien zeer vaak gerapporteerd, de laagste effectieve dosering was 32 mg [41], een hoeveelheid equivalent aan minder dan een half kopje koffie. Men veronderstelt dat adenosineantagonisme het belangrijkste mechanisme is voor het effect van methylxanthinen op cognitie [42]. Inhibitoren adenosine- A_1 -receptoren worden vooral gevonden op cholinerge zenuwuiteinden in de hippocampus en de cortex [43]. Dat coffeïne mogelijk het cholinerge systeem stimuleert bleek uit de geheugen-verbeterende effecten in een scopolaminestudie [44].

Helaas zijn er veld studies naar de acute effecten van coffeïne en is er geen enkele gecontroleerde studie naar het langdurige effect van deze stof. Er is één epidemiologische studie naar de relatie tussen coffeïneconsumptie en cognitieve functies bij 7.414 mensen verdeeld over de leeftijdsgroepen van gemiddeld 20, 30, 40, 50 en 60 jaar. Er werd een positief lineair verband gerapporteerd tussen de

Norepinefrine speelt een belangrijke rol in cognitieve functies die worden gemedieerd in de frontale cortex

dagelijkse coffeïneconsumptie en cognitieve prestatie, vooral bij ouderen [45]. In de studie was gecontroleerd voor de samenhang met sociale klasse, opleidingsniveau, huisbezit, alcoholgebruik, rookgewoonte, gebruik van kalmeringsmiddelen en subjectief ervaren gezondheid.

VITAMINEN

Hoewel traditioneel wordt aangenomen dat de overgrote meerderheid van de populatie in de geïndustrialiseerde westerse landen een adequate voeding met micronutriënten krijgt, wordt toch ook ➔

“ De dwaas bij het raam

*Dagen en dag, alleen bij het raam,
denkt de dwaas zijn vreemde gedachten, denkt wat
hij wil.*

*Maar niemand wil iets weten,
ze weten alleen hij is dwaas
en wat hij denkt is geen antwoord.*

*Maar de dwaas bij het raam hij kijkt over de stad
naar de klok van de kerk en de tijd gaat voorbij.*

*Het gaat voorbij, als een hoofd in de mist.
De man met zijn duizend gedachten die
duidelijk weet
wat niemand wil weten, bij
iedere slag, die hij hoort weet
wat hij verliest en verloor,
de dwaas bij het raam hij kijkt over de stad
naar de klok van de kerk en de tijd gaat voorbij.*

*En niemand kijkt of schijnt
te kijken naar wat hij ziet
en niet kan laten zien.*

*Hij luistert naar niemand,
hij houdt niet van dwazen.
En zij niet van hem.*

*De dwaas bij het raam hij kijkt over de stad
naar de klok van de kerk en de tijd gaat voorbij. ”*

Rutger Kopland
Alles op de fiets

verondersteld dat cognitieve functies verbeterd kunnen worden, in ieder geval bij een deel van de populatie, door een verhoogde inname van vitaminen [46]. De eerste (subklinische) symptomen van vitamine-deficiëntie zouden tekenen van cognitieve dysfunctie zijn. Uit een meta-analyse van 53 gecontroleerde studies naar de effecten van nicotinamide, pyridoxine en multivitaminenpreparaten op cognitieve functies bleek dat er vrijwel geen methodologisch acceptabele studie bestond op het gebied van de invloed van vitaminen op cognitieve functies [47]. De mogelijkheid van vitaminen als cognitieverbeterende stoffen lijkt op grond van de beschikbare gegevens vooralsnog beperkt tot de vitaminen B₁, B₃, B₆ en B₁₂. Het verband tussen een vitamine-B₁-tekort en cognitieve dysfunctie is waarschijnlijk terug te voeren op verminderde cholinerge activiteit [48]. Er is beweerd dat het cognitieverbeterende effect van vitamine B₁ gelijk zou zijn aan dat van cholinesteraseremmers, bij afwezigheid van bijwerkingen [49].

KRUIDENEXTRACTEN

Een stof die thans sterk in de belangstelling staat is het extract van *Ginkgo biloba* (GbE). De indicatie voor deze stof is 'cerebrale insufficiëntie'. De mogelijke werkingsmechanismen zijn antioxidant-effecten van flavonoiden, ingrediënten van GbE. Een meta-analyse

over veertig studies naar het effect van GbE [5] liet zien dat slechts acht studies aan de methodologische regels voldeden. Deze laatste lieten overwegend positieve effecten zien van GbE op symptomen van 'cerebrale insufficiëntie', zoals vergeetachtigheid. In de meeste studies werden echter geen cognitieve functies gemeten.

NIET-STEROÏDALE ONTSTEKINGSREMMERS

Hoewel ontstekingsreacties niet vallen onder de pathologie van hersenveroudering, worden zij vaak gevonden, evenals symptomen van immuunreacties. Verder blijkt uit retrospectieve epidemiologische gegevens dat patiënten met reumatoïde artritis, die vaak ontstekingsremmers gebruiken, een lagere incidentie van de ziekte van Alzheimer vertonen. Deze observaties hebben geleid tot de hypothese dat ontstekingsremmers effectief zouden kunnen zijn als cognitieverbeterende farmaca. Omdat steroïden daarbij neurotoxische eigenschappen hebben, zijn niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) wellicht veiliger.

FOSFOLIPIDEN

Fosfatidylserine is als fosfolipide actief in de hersenen en vertoont een aantal farmacologische eigenschappen. Fosfatidylserine is een essentiële bouwsteen voor de celmembranen; de neuronale exciteerbaarheid is onder andere afhankelijk van de hoeveelheid en de toestand van fosfatidylserine in de celmembranen. Deze stof is daarom belangrijk voor het functioneren van zenuwcellen, voor de uitscheiding van neurotransmitter en de synaptische activiteit in de hersenen. Fosfatidylserine zou vooral leiden tot een verbetering van de cholinerge neurotransmissie [50],

*Fosfatidylserine zou vooral leiden tot een
verbetering van de cholinerge neurotransmissie*

maar dit is nooit aangetoond bij mensen. Het middel kon tot voor kort slechts verkregen worden uit dierlijk hersenmateriaal. Recentelijk zijn alternatieve processen ontwikkeld zodat fosfatidylserine nu ook uit eieren en uit soja kan worden geproduceerd. Of deze producten ook werkzaam zijn en eventueel, net als hersen-fosfatidylserine, enige effectiviteit vertonen, moet echter nog worden onderzocht.

OESTROGENEN

Sommige neuronen of groepen neuronen zijn functioneel afhankelijk van de oestrogeenspiegel. Daaruit volgt dat zij afsterven bij een te laag oestrogeengehalte. Het zou vooral om cholinerge neuronen gaan. Oestrogeensuppletie zou hiertegen beschermen door stimulering van de groeifactor. Oestrogeensuppletie bij postmenopauzale vrouwen zou derhalve kunnen beschermen tegen cognitieve

veroudering en de ziekte van Alzheimer [51]. Oestrogensuppletie heeft aantoonbare verbetering van geheugenfuncties tot gevolg [52]. Cognitieve functies waarin vrouwen gemiddeld beter zijn dan mannen (bijvoorbeeld woorden leren), zouden bij uitstek afhankelijk zijn van de oestrogenspiegel en derhalve verbeteren als gevolg van oestrogensuppletie [53].

ACE-REMMERS

ACE-remmers zouden door een direct effect op angiotensinereceptoren in de hersenen, via de inhiberende werking van angiotensine II op acetylcholine, een positief effect op cognitieve functies kunnen hebben. De conclusie dat ACE-remmers de cognitieve functies niet verbeterden, alsmede de constatering dat er ook geen negatieve effecten werden gevonden, werden bevestigd in een overzichtsartikel over de cognitieve effecten van ACE-remmers [54].

GLUCOSE

De rol van glucose als cognitieverbeterende stof is waarschijnlijk gerelateerd aan de grote energiebehoefte van de hersenen. Het werkingsmechanisme van vele cognitieverbeterende stoffen heeft te maken met een verhoging van het glucoseverbruik in de hersenen [55]. De noötropica, amfetamine en vasopressine stimuleren de bijniere. Het resultaat is perifere catecholamine-uitscheiding. Vervolgens komt glucose in de circulatie. Glucose passeert de bloedhersenbarrière, waardoor in de hersenen meer glucose beschikbaar komt. Dit idee wordt ondersteund door het gegeven dat laesie van de bijniere tot gevolg heeft dat noötropica, amfetamine en vasopressine niet langer psychoactief zijn [55]. Verder hebben diverse studies bij proefdieren en bij mensen aangetoond dat er een verband bestaat tussen glucoseregulatie en cognitief functioneren [56].

Beschouwing en conclusie

Er blijken veel stoffen te zijn die een geringe verbetering van cognitieve functies teweeg kunnen brengen bij niet-demente oudere mensen. Tot een overtuigende behandeling van cognitieve veroudering heeft dit echter nog niet geleid, met name omdat de gerapporteerde effecten niet groot zijn. De stoffen die al enige jaren in diverse landen in gebruik zijn zoals de noötropica, de ergotalkaloïden, de neuropeptiden, monoaminerge stoffen, GABA-erge stoffen, ACE-remmers en calciumantagonisten lijken niet effectief te zijn met betrekking tot cognitieve veroudering. Recente ontwikkelingen op het gebied van cholinerge stoffen hebben ook nog niet tot een effectieve therapie geleid, o.a. omdat effectieve stoffen ernstige bijwerkingen vertonen, maar bieden enige hoop voor de nabije toekomst. De meestbelovende stoffen van de afgelopen jaren waren echter de stoffen die gericht waren op beïnvloeding van de glutamaat-neurotransmissie via de NMDA-receptor. De eerste pogingen bij mensen, met milacemide en cycloserine, zijn echter mislukt.

De behandelingsstrategieën lijken nogal divers.

Eerzijds spoort dit met de gedachte dat het concept van cognitieve veroudering geen simpel eendimensionaal neurale substraat veronderstelt. Leefstijdsgeassocieerde achteruitgang van hersenfuncties kan tot uiting komen door een afname van receptoren van verschillende neurotransmitters en neuromodulators en ook door afname van doorbloeding van de hersenen. Anderzijds is het duidelijk dat we eigenlijk nog te weinig weten over de farmacologie van geheugen en andere cognitieve functies.

Deze factoren zijn er waarschijnlijk verantwoordelijk voor dat er 'van alles en nog wat' geprobeerd wordt wanneer het gaat om ontwikkeling van en onderzoek naar farmacologische behandelingen van cognitieve veroudering. De vraag of deze pogingen klinisch relevant zijn is volgens ons slechts te beantwoorden aan de hand van de betekenis, grootte en herhaalbaarheid van het geobserveerde effect. Zo kiezen de meeste onderzoekers als therapeutisch doel de verbetering van cognitieve prestaties, gemeten met test scores, in vergelijking met een placebobehandeling. De in tabel 2 aangehaalde studies laten zien dat slechts in geringe mate sprake is van klinisch relevante effecten van onderzochte stoffen. Nog nooit is onderzocht of een verbetering van cognitieve functies door farmacologische behandeling op lange termijn tot preventie van dementie leidt.

Er is nog geen gerichte diagnostiek op basis van werkingsmechanismen. Het onderzoek lijkt nu gericht op symptoombestrijding. Dit is geen ongewone gang van zaken. De keuze van antidepressiva gebeurt immers ook op grond van symptomen. Van een situatie waarin voor elk defect een ander middel wordt gegeven, is geen sprake. Dat er desondanks zo veel verschillende

Helaas is er geen enkele gecontroleerde studie naar het langdurige effect van coffeine

soorten stoffen zijn die als cognitieverbeterend worden beschouwd, ligt vooral aan het feit dat er tot nu toe geen enkele stof is die voldoet aan de criteria van klinische relevantie.

Een groot probleem in dit veld is waarschijnlijk de onderrapportage van bevindingen. Veel onderzoeksresultaten worden niet of slecht gepubliceerd. Het is te vrezen dat dit vooral geldt voor onderzoek waarin 'geen verschil' tussen de onderzochte stof en de controleconditie gevonden wordt. Daarom kan niet zo heel veel waarde worden gehecht aan positieve resultaten die slechts één keer worden gevonden. De waarde van onderzoeksuitkomsten van 'falsificerende' aard, mits van voldoende grote omvang zoals bijvoorbeeld dat van de ACE-remmers, is groter.

Een ander probleem is de effectgrootte. Er zijn wel stoffen die cognitieve functies bij ouderen statistisch ➔



significant verbeteren, maar bij de meeste studies gaat dit niet gepaard met een klinisch relevante verbetering. Nu dient te worden opgemerkt dat een klinisch relevante verbetering wellicht nooit haalbaar is bij een conditie die als zodanig niet als ziekte te beschouwen is. Een klinisch relevante verbetering van cognitieve functies bij cognitieve veroudering zou verbetering naar het niveau binnen de normen van de leeftijdsgroep inhouden. Als dit al het geval is, wordt het niet door de betreffende auteurs gemeld. Alleen de studie met

*Diverse studies hebben aangetoond
dat er een verband bestaat tussen
glucoseregulatie en cognitief functioneren*

pramiracetam [8] is op dit punt positief te noemen.

Het is waarschijnlijk realistischer om, zoals gedaan wordt bij farmacologische behandelingsstudies van de ziekte van Alzheimer, te kijken naar verschillen tussen de actief behandelde en met placebo behandelde groep in cognitieve achteruitgang als functie van de tijd. Wanneer de behandelingsduur lang genoeg is, zal vergelijking tussen de twee groepen laten zien of de cognitieve prestaties van de met placebo behandelde groep achteruitgaan terwijl de actief behandelde groep op hetzelfde niveau blijft. De relevantie van zulke studies is dat zij een preventieve werking ten aanzien van verdere cognitieve achteruitgang zouden kunnen aantonen van stoffen zoals pramiracetam en *Ginkgo biloba*, die een relevant maar te klein therapeutisch effect hebben.

Als er een stof zou zijn die zulke effecten zou vertonen bij (oudere) mensen, bij afwezigheid van bijwerkingen, zou deze stof zonder twijfel van enorme waarde zijn, nog ongeacht onze kennis omtrent haar werkingsmechanisme in de menselijke hersenen. In Duitsland en Frankrijk hebben piracetam, co-dergocrine, en *Ginkgo biloba* deze status eigenlijk al bereikt, bij afwezigheid van een consensus over hun effectiviteit. Baat het niet dan schaadt het niet, lijkt het credo te zijn, waaruit moge blijken dat de afwezigheid van bijwerkingen kennelijk belangrijker is dan een aangetoonde effectiviteit. De angst voor de ziekte van Alzheimer en de hoop en verwachting die aan het gebruik van deze 'wondermiddelen' kennelijk wordt gekoppeld, lijken belangrijker predictoren voor hun gebruik dan een wetenschappelijk bewijs van effectiviteit [57]. Coffeïne, nicotine en vitamines behoren tot een categorie stoffen die om een andere reden (respectievelijk genot en gezondheid) door een aanzienlijk deel van de bevolking worden ingenomen, maar een relatief grote invloed lijken te hebben op het cognitief functioneren van de gebruikers.

Het 'wondermiddel' dat aan alle eisen voldoet bestaat echter (helaas) nog niet en, vanwege de aard van het probleem van cognitieve veroudering, is het ook maar de vraag of het ooit zal bestaan. Het lijkt niet

realistisch om een 'met het blote oog zichtbare' verbetering van cognitieve functies te verwachten. Waarschijnlijker is het dat we wel verschillen zullen kunnen zien in de tijd, dat wil zeggen: cognitieve-verbeterende stoffen zouden vooral preventief kunnen werken ten aanzien van het tegengaan van cognitieve achteruitgang. Cognitieve verbetering is dus niet te verwachten en aangezien stilstand nooit als 'klinische' vooruitgang wordt gezien, zal de huidige stand van zaken in het onderzoek naar cognitieveverbeterende stoffen waarschijnlijk niet veel veranderen. Nieuwe ontwikkelingen zijn slechts te verwachten van langdurige (longitudinale) studies naar de invloed van stoffen op hersen- en cognitieve functies. De belangrijkste vraagstelling daarbij is of er stoffen zijn die na langdurig gebruik tot een minder snelle cognitieve achteruitgang leiden. Het uitvoeren van zulke studies onder gecontroleerde omstandigheden is een moeilijke zaak. Ondertussen kunnen we echter verder werken aan een betere beschrijving van de symptomen van cognitieve veroudering, betere farmacologische modellen voor cognitieve (dys)functie, en aan het ontwerpen van een wereldwijde standaard voor cognitieve testbatterijen ●

LITERATUUR

- 1 Jolles J, Verhey FRJ, Riedel WJ, Houx PJ. Cognitive impairment in elderly people: predisposing factors and implications for experimental drug studies. *Drugs Aging* 1995;7(6):459-79.
- 2 Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group. *Dev Neuropsychol* 1986;2(4):261-76.
- 3 Crook THd, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *Int Psychogeriatr* 1992;4(2):165-76.
- 4 Hunt E. What do we need to know about aging? In: Cerella J, Rybash J, Hoyer W, Commons ML, red. *Adult information processing: limits on loss*. San Diego: Academic Press, 1993:587-98.
- 5 Kleijnen J, Knipschild P. *Ginkgo biloba* for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34(4):352-8.
- 6 Israel L, Melac M, Milinkevitch D, Dubos G. Drug therapy and memory training programs. A double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment. *Int Psychogeriatr* 1994;6(2):155-70.
- 7 Fioravanti M, Bergamasco B, Boccola V, Martucci N, Nappi G, Neri G, et al. A multicentre, double-blind, controlled study of piracetam vs placebo in geriatric patients with nonvascular mild-moderate impairment in cognition. *New Trends Clin Neuropharmacol* 1991;5(1):27-34.
- 8 Marini G, Caratti C, Peluffo F. Placebo-controlled double-blind



- study of pramiracetam (CI-879) in the treatment of elderly subjects with memory impairment. *Adv Ther* 1992;9(3):136-46.
- 9 Wang Z-x, Ren Q-y, Shen Y-c. A double-blind, control study of huperzine A and piracetam in patients with age-associated memory impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 1994;10(3S Pt 1):763S.
 - 10 Saletu B, Darragh A, Breuel HP, Herrmann W, Salmon P, Coen R, et al. EEG mapping central effects of multiple doses of linopirine – a cognitive enhancer – in healthy elderly male subjects. *Hum Psychopharmacol* 1991;6(4):267-75.
 - 11 Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, Lieberman HR, Wurtman RJ. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol* 1996;53(5):441-8.
 - 12 McEntee WJ, Crook TH, Jenkyn LR, Petrie W, Larrabee GJ, Coffey DJ. Treatment of age-associated memory impairment with guanfacine. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(1):41-6.
 - 13 Poitrenaud J, Piette F, Malbezin M, Sebban C, Guez D. Almitrine-raubasine and cognitive impairment in the elderly: results of a 6-month controlled multicenter study. *Clin Neuropharmacol* 1990;13 Suppl 3:100-8.
 - 14 Wesnes K, Neuman E, De Wilde HJG, Malbezin M, Crijns HJM, Jonkman JHG, et al. Pharmacodynamic effects of repeated oral administration of 4 different doses of S12024-2 (cognitive enhancer) in 36 healthy elderly volunteers. *Neurobiol Aging* 1994;15 Suppl 1:100.
 - 15 Van Harten J, Olff M, Wesnes K, Strobel W. Flesinoxan improves cognition in the healthy elderly. *Eur Neuropsychopharmacology* 1996;6 Suppl 3:186.
 - 16 Crook TH, Lakin M. Effects of ondansetron in age-associated memory impairment. *Biol Psychiatry* 1991;2:888-90.
 - 17 Multicenter, randomized, double-blind study of 1 mg, 5 mg and 15 mg b.i.d. of cycloserine vs placebo in the treatment of age-associated memory impairment. Skokie, Illinois: Searle & Co. Research and Development Division, 1993.
 - 18 Deijen JB, Van der Beek EJ, Orlebeke JF, Van den Berg H. Vitamin B-6 supplementation in elderly men: effects on mood, memory, performance and mental effort. *Psychopharmacology* 1992;109(4):489-96.
 - 19 Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B, Binder GA, Decker KA. Cognitive psychophysiology in nootropic drug research: effects of Ginkgo biloba on event-related potentials (P300) in age-associated memory impairment. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(4):134-42.
 - 20 Crook TH, Tinklenberg J, Yesavage J, Petrie W, Nunzi MG, Massari DC. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology* 1991;41(5):644-9.
 - 21 Tritsmans L, Clincke G, Peelmans B. Does AAMI constitute a real disease entity? A placebo-controlled double-blind study with sabeluzole (R58 735) in a patient population with real memory problems. *Drug Dev Res* 1990;20(4):473-82.
 - 22 Sudilovsky A, Crook T, Repetti S, Zadeik-Hipkins A, Youniss E. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and cognitive functioning in animals and man. *Biol Psychiatry* 1991;29 Suppl:287.
 - 23 Bruce-Jones PN, Crome P, Kalra L. Indomethacin and cognitive function in healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38(1):45-51.
 - 24 Mondadori C. In search of the mechanism of action of the nootropics: new insights and potential clinical implications. *Life Sci* 1994;55(25-26):2171-8.
 - 25 Teasdale N, Bard C, LaRue J, Fleury M. On the cognitive penetrability of posture control. *Exp Aging Res* 1993;19(1):1-13.
 - 26 Wadworth AN, Chrisp P. Co-dergocrine mesylate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in age-related cognitive decline. *Drugs Aging* 1992;2(3):153-73.
 - 27 De Wied D. Effects of peptide hormones on behavior. In: Ganong W, Martini L, red. *Frontiers in Neuroendocrinology*. London: Oxford University Press, 1969:97-140.
 - 28 Hijman R, Jolles J, Verhoeven WMA, Van Ree JM, Elderson A, De Wied D. Desglycinamide-(Arg(8))-vasopressin in five trials with memory-disturbed patients. *Hum Psychopharmacol* 1992;7(1):7-23.
 - 29 Jolles J. Vasopressin and human behavior. In: Gash DM, Boer GJ, red. *Vasopressin, principles and properties*. New York: Plenum Press, 1987:549-78.
 - 30 Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217(4558):408-17.
 - 31 Warburton DM. Nicotine as a cognitive enhancer. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16(2):181-91.
 - 32 Wagstaff AJ, McTavish D. Tacrine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1994;4(6):510-40.
 - 33 Coull JT. Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition. *Drugs Aging* 1994;5(2):116-26.
 - 34 McEntee WJ, Crook TH. Serotonin, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;103(2):143-9.
 - 35 Porsolt RD. Serotonin: neurotransmitter "à la mode". Report on the Third International ITEM-LABO symposium on strategies in psychopharmacology: serotonin: animal models and clinical targets. *Pharmacopsychiatry* 1993;26(1):20-4.
 - 36 Stoll S, Hafner U, Pohl O, Müller WE. Age-related memory decline and longevity under treatment with selegiline. *Life Sci* 1994;55(25-26):2155-63.
 - 37 Hommer D, Weingartner HJ, Breier A. Dissociation of benzodiazepine-induced amnesia from sedation by flumazenil pretreatment. *Psychopharmacology* 1993;112(4):455-60.
 - 38 Ziegler G, Ludwig L, Fritz G. Effect of the specific benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 on sleep. *Pharmacopsychiatry* 1986;19:200-1.
 - 39 Sarter M, Schneider HH, Stephens DN. Treatment strategies for senile dementia: antagonist b-carbolines. *Trends Neurosci* 1988;11(1):13-7.
 - 40 Müller WE, Scheuer K, Stoll S. Glutamatergic treatment strategies for age-related memory disorders. *Life Sci* 1994;55(25-26):2147-53.
 - 41 Lieberman HR, Wurtman RJ, Emde GG, Roberts C, Coviella ILG. The effects of low doses of caffeine on human performance and mood. *Psychopharmacology* 1987;92(3):308-12.
 - 42 Biaggioni I, Subir P, Puckett A, Arzubaga C. Caffeine and theophylline as adenosine receptor antagonists in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;258(2):588-93.
 - 43 Briley M. Biochemical strategies in the search for cognition enhancers. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:75-80.
 - 44 Riedel WJ, Hogervorst E, Leboux RLAM, Verhey FRJ, Van Praag HM, Jolles J. Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. *Psychopharmacology* 1995;122(2):158-68.
 - 45 Jarvis M. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology* 1993;110:45-52.
 - 46 Benton D, Fordy J, Haller J. The impact of long-term vitamin supplementation on cognitive functioning. *Psychopharmacology* 1995;117:298-305.
 - 47 Kleijnen J, Knipschild P. Niacin and vitamin B6 in mental functioning: a review of controlled trials in humans. *Biol Psychiatry* 1991;29(9):931-41.
 - 48 Micheau J, Durkin TP, Destrade C, Rolland Y, Jaffard R. Chronic administration of sulbutiamine improves long term memory formation in mice: possible cholinergic mediation. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;23(2):195-8.
 - 49 Meador KJ, Nichols ME, Franke P, Durkin MW, Oberzan RL, Moore EE, et al. Evidence for a central cholinergic effect of high-dose thiamine. *Ann Neurol* 1993;34(5):724-6.
 - 50 Zanotti A, Valzelli L, Toffano G. Reversal of scopolamine-induced amnesia by phosphatidylserine in rats. *Psychopharmacology* 1986;90:274-5.
 - 51 Fillit H. Estrogens in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease in postmenopausal women. *Ann N Y Acad Sci* 1994;743:233-9.
 - 52 Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17(5):485-95.
 - 53 Sherwin BB. Estrogenic effects on memory in women. *Ann N Y Acad Sci* 1994;743:213-30.
 - 54 O'Brien AJ, Bulpitt CJ. The Effects of ACE inhibitors on cognitive function. *Drugs Aging* 1995;6(3):173-80.
 - 55 Wenk GL. An hypothesis on the role of glucose in the mechanism of action of cognitive enhancers. *Psychopharmacology* 1989;99(4):431-8.
 - 56 Benton D, Sargent J. Breakfast, blood glucose and memory. *Biol Psychol* 1992;33(2-3):207-10.
 - 57 Stoppe G, Sandholzer H, Staedt J, Winter S, Kiefer J, Ruther E. Reasons for prescribing cognition enhancers in primary care. Results of a representative survey in Lower Saxony, Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33(9):486-90.